

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| <b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>4</sup> :</b><br><br><b>A61L 27/00, A61K 6/06</b>   | <b>A1</b> | <b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 03491</b><br><br><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 18. Juni 1987 (18.06.87) |
| <b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP86/00702<br><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 3. Dezember 1986 (03.12.86)<br><br><b>(31) Prioritätsaktenzeichen:</b> P 35 42 744.2<br><b>(32) Prioritätsdatum:</b> 3. Dezember 1985 (03.12.85)<br><b>(33) Prioritätsland:</b> DE<br><br><b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> EWERS, Rolf [DE/DE];<br>Graf-Spee-Strasse 46, D-2300 Kiel 1 (DE).<br><br><b>(72) Erfinder; und</b><br><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> KASPERK, Christian<br>[DE/DE]; Lorenzendamm 20, D-2300 Kiel 1 (DE).<br><br><b>(74) Anwalt:</b> WEBER & HEIM; Hofbrunnstrasse 36, D-8000 München 71 (DE).  |           | <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, JP, US.<br><br><b>Veröffentlicht</b><br><i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>                            |
| <b>(54) Title:</b> POROUS HYDROXYLAPATITE MATERIAL<br><br><b>(54) Bezeichnung:</b> PORÖSES HYDROXYLAPATIT-MATERIAL<br><br><b>(57) Abstract</b><br><br>A porous hydroxylapatite material is made from the basic calcium-rich skeleton of calcium-incrusted algae converted into hydroxylapatite and is used as a substitute for bone or for the radix dentis, as an augmentation and stabilisation material, substitute hollow body or defect filler material.<br><br><b>(57) Zusammenfassung</b><br><br>Poröses Hydroxylapatit-Material, welches aus dem in Hydroxylapatit umgewandelten kalziumreichen Grundskelett aus kalkinkrustierenden Algen hergestellt worden ist und zur Verwendung als Knochenersatz, Zahnwurzelersatz, Augmentationsmaterial, Stabilisierungsmaterial, Hohlkörperersatz oder Defektfüllungsmaterial dient. |           |  |

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|                                   |                                      |                                   |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| AT Österreich                     | FR Frankreich                        | MR Mauritien                      |
| AU Australien                     | GA Gabun                             | MW Malawi                         |
| BB Barbados                       | GB Vereinigtes Königreich            | NL Niederlande                    |
| BE Belgien                        | HU Ungarn                            | NO Norwegen                       |
| BG Bulgarien                      | IT Italien                           | RO Rumänien                       |
| BJ Benin                          | JP Japan                             | SD Sudan                          |
| BR Brasilien                      | KP Demokratische Volksrepublik Korea | SE Schweden                       |
| CF Zentrale Afrikanische Republik | KR Republik Korea                    | SN Senegal                        |
| CG Kongo                          | LI Liechtenstein                     | SU Soviet Union                   |
| CH Schweiz                        | LE Sri Lanka                         | TD Tschad                         |
| CM Kamerun                        | LU Luxemburg                         | TG Togo                           |
| DE Deutschland, Bundesrepublik    | MC Monaco                            | US Vereinigte Staaten von Amerika |
| DK Dänemark                       | MG Madagaskar                        |                                   |
| FI Finnland                       | ML Mali                              |                                   |

### Poröses Hydroxylapatit-Material

Die Erfindung betrifft ein poröses Hydroxylapatit-Material und dessen Verwendung in der Medizin, Zahnmedizin und Tiermedizin.

Aus der US-Patentschrift 3 929 971 ist bereits ein synthetisches, poröses Hydroxylapatit-Material bekannt, welches eine spezielle Mikrostruktur aufweist und als Biomaterial, z.B. als Prothetikmaterial, Knochenimplantate und dergleichen verwendet werden kann. Dieses vorbekannte Hydroxylapatit-Material wird aus den Karbonatskeletten von Meerestieren, insbesondere Korallen und Seesternen hergestellt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines weiteren porösen Hydroxylapatit-Materials, das aufgrund der bei seiner Herstellung verwendeten Ausgangsmaterialien eine spezielle Porosität aufweist und in spezieller Form vorliegt.

Zur Lösung dieser Aufgabe dient das poröse Hydroxylapatit-Material, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Material aus dem in Hydroxylapatit umgewandelten kalziumreichen Grundskelett von kalkinkrustierenden Algen hergestellt ist.

Gemäß bevorzugten Ausführungsformen sind die Poren des porösen Hydroxylapatit-Materials durch ein resorbierbares oder ein knocheninduktives Material wie Knochengelatine ausgefüllt.

Das erfindungsgemäße poröse Hydroxylapatit-Material findet insbesondere Verwendung als Knochenersatz, Zahnwurzeler-



ersatz, Stabilisierungsmaterial, Hohlkörperersatz, Augmentationsmaterial, Unterfütterungsmaterial oder Defektfüllungsmaterial.

Zur Herstellung des Hydroxylapatit-Materials können gemäß der Erfindung sämtliche Algen, insbesondere des Eu- und Sublitorals der Weltmeere, insbesondere Spezies der Corallinaceae wie *Corallina officinalis*, *Corallina rubens*, *Lithothamnion calcarum* und Spezies der Codiaceae, z.B. *Halimeda spec.*, einschließlich benthisch-krustenförmiger Algen wie *Lithothamnion spec.* und *Lithophyllum spec.* verwendet werden, die überhaupt Kalk inkrustieren, sei es auch nur geringfügig.

Um das Kalkskelett der Algen zu erhalten, müssen die organischen Bestandteile der Algen zunächst entfernt werden. Dies kann durch sogenannte "Mazeration" erfolgen. Hierzu kann beispielsweise vitales oder getrocknetes Algenmaterial durch Kupferkomplexsalze, z.B. Schweizer's Reagens, oder mit Lithiumchlorid oder-bromidlösungen behandelt werden, oder es kann eine Pyrolyse durchgeführt werden. Solche Mazervationsverfahren, d.h. Arbeitsweisen zur Entfernung des organischen Materials, sind ebenfalls in der zuvor genannten US-PS 3 929 971 beschrieben, z.B. das Eintauchen in verdünnte Natriumhypochloritlösungen.

Nach der Mazeration mittels Schweizer's Reagens oder Lithiumchloridlösung oder nach einer Pyrolyse wird das von organischer Substanz restlos befreite Kalziumkarbonatgrundmaterial, das in Form eines Granulates vorliegt, gründlich mit destilliertem Wasser gewaschen. Die Korngröße des Materials liegt zwischen 0,1 und 2 mm.

Das aus den Algen gewonnene, kalziumreiche Grundskelett wird dann in an sich bekannter Weise in Hydroxylapatit umgewandelt. Diese Umwandlung in Hydroxylapatit erfolgt üblicherweise nach einem hydrothermischen Verfahren unter Anwendung eines Phosphatsalzbades. Hierzu können Alkalimetallphosphate wie Natriumorthophosphat, Kaliumorthophosphat und Ammoniumorthophosphat, saure Phosphate und Mischphosphate verwendet werden. Ebenfalls kann Orthophosphorsäure hierzu verwendet werden. Diese hydrothermale Behandlung zur Umwandlung von Kalziumcarbonat in Hydroxylapatit ist ebenfalls in der zuvor genannten US-Patentschrift 3 929 971 beschrieben. Die hydrothermale Behandlung wird in üblicher Weise bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur durchgeführt.

Ein Beispiel für eine solche Behandlung besteht darin, die porösen, mazerierten Granula aus Kalk inkrustierenden Algen mit Natriumhydrogenphosphat und bidestilliertem Wasser in einem Verhältnis 1 : 1 : 4 in einem geschlossenen Behälter für 2 bis 3 Tage unter folgenden Bedingungen zu halten:

- a) 300 °C und 500 bar oder
- b) 600 °C und 1000 bar.

Je nach den angewandten physikalischen Bedingungen kann auf die Resorbierbarkeit des Materials in der Knochenchirurgie Einfluß genommen werden.

Nach der hydrothermalen Behandlung liegt das Hydroxylapatit-Material üblicherweise in Granulatform vor. Aus

dieser Granulatform können kompakte Stücke durch Agglomeration, z.B. durch übliche Sinterverfahren, gegebenenfalls unter Anwendung von Druck und unter Zusatz üblicher Sinterhilfsmittel hergestellt werden.

Zur Agglomeration des Granulats zu kompakten Stücken werden diese zunächst zu Formkörpern gepreßt und diese dann nach einer etwa vierstündigen Vorwärmphase bei einer Temperatur von 1000 bis 1400°C während 4 bis 5 Stunden gebrannt, anschließend wird z.B. während 4 bis 5 Stunden abgekühlt. Zur bewußten Beeinflussung der Porengröße des Hydroxylapatitkörpers nach Sinterung wird die Sinterung unter Zugabe empirisch ermittelter Mengen  $H_2O$  (bidest.) durchgeführt.

Die Poren des erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Materials können mit resorbierbaren Materialien gefüllt sein. Hierdurch kann die Verträglichkeit des Hydroxylapatit-Materials bei der Verwendung in der Medizin, Zahnmedizin oder Tiermedizin verbessert werden, insbesondere kann die bei porösem Hydroxylapatit-Material auftretende Infektionsrate durch Füllung der Poren gesenkt und/oder die Knocheninduktion gesteigert werden. Als resorbierbare Materialien können lyophilisiertes heterologes Collagenvlies, homologes lyophilisiertes Fibrin, Gips, Proteine wie Gelatine oder Polymilchsäurepräparate, z.B. Polydyoxanon verwendet werden.

Ein Vorteil einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Materials im Vergleich zu porösem Hydroxylapatit-Material, das aus Korallenmaterialien gemäß der US-PS 3 929 971 hergestellt wurde, liegt in der Granulatform, die bei bestimmten Anwendungsmöglichkeiten Vorteile bietet.

Patentansprüche

1. Poröses Hydroxylapatit-Material,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Material aus dem in Hydroxylapatit umgewandelten  
kalziumreichen Grundskelett von kalkinkrustierenden Al-  
gen hergestellt ist.
2. Poröses Hydroxylapatit-Material nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß seine Poren durch ein resorbierbares Material aus-  
gefüllt sind.
3. Poröses Hydroxylapatit-Material nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß seine Poren durch ein knocheninduktives Material  
ausgefüllt sind.
4. Poröses Hydroxylapatit-Material nach Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß seine Poren durch Knochengelatine ausgefüllt sind.
5. Verwendung des porösen Hydroxylapatit-Materials nach einem  
der Ansprüche 1 bis 4 als Knochenersatz, Zahnwurzelersatz,  
Augmentationsmaterial, Stabilisierungsmaterial, Hohlkörper-  
ersatz oder Defektfüllungsmaterial.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 86/00702


|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC<br>Int.Cl. <sup>4</sup> A 61 L 27/00; A 61 K 6/06   |   |   |
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b>   |   |   |
| Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>  |   |   |
| Classification System  | Classification Symbols  |   |
| Int.Cl. <sup>4</sup>   | A 61 L  |   |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation<br>to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>  |   |   |
|  |   |   |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>   |   |   |
| Category <sup>9</sup>  | Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>  | Relevant to Claim No. <sup>13</sup>                 |
| A  | FR, A, 2223325 (RESEARCH CORP.) 25 October 1974, see claims 1,4,13,14; pages 7-8 cited in the application<br>--   | 1-5   |
| A  | EP, A, 0022724 (ANVAR) 21 January 1981<br>see claims 1,10<br>--   | 1   |
| A  | FR, A, 2460710 (F. BASSET) 30 January 1981<br>see page 6, lines 7-8; claims 1-4,8<br>--   | 1   |
| A  | CH, A, 643732 (H. SCHEICHER) 29 June 1984<br>--   | 2-4   |
| A  | FR, A, 2350826 (BATTELLE) 09 December 1977<br>--  | 2-4   |
| A  | Chemical Abstracts, volume 83, No 21, 24 November 1975, (Columbus, Ohio, US), G. Blunden et al.: "Commercial collection and utilization of maerl", see page 428, abstract 177172x, & Econ. Bot. 1975, 29(2), 140-5<br>----- |   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div> |   |   |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>   |   |   |
| Date of the Actual Completion of the International Search  |   | Date of Mailing of this International Search Report |
| 06 March 1987 (06. 03.87)  |   | 03 April 1987 (03. 04.87)                           |
| International Searching Authority  |   | Signature of Authorized Officer                     |
| European Patent Office   |   |   |



This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/03/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document<br>cited in search<br>report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|--|---------------------|---|--|
| FR-A- 2223325                                | 25/10/74            | DE-A,B,C 2416087<br>US-A- 3929971<br>GB-A- 1455360<br>CA-A- 1004026<br>JP-A- 50052122                               | 07/11/74<br>30/12/75<br>10/11/76<br>25/01/77<br>09/05/75                         |
| EP-A- 0022724                                | 21/01/81            | FR-A,B 2460657<br>JP-A- 56018866<br>AU-A- 6038780<br>US-A- 4356572<br>CA-A- 1152254<br>AU-B- 537284<br>AT-B- E11489 | 30/01/81<br>23/02/81<br>15/01/81<br>02/11/82<br>23/08/83<br>14/06/84<br>15/02/85 |
| FR-A- 2460710                                | 30/01/81            | None  |  |
| CH-A- 643732                                 | 29/06/84            | None  |  |
| FR-A- 2350826                                | 09/12/77            | NL-A- 7704659<br>DE-A,B 2620891<br>AT-B- 352867<br>GB-A- 1562758<br>US-A- 4192021<br>CH-A- 632158<br>DE-A,B 2620890 | 15/11/77<br>17/11/77<br>10/10/79<br>19/03/80<br>11/03/80<br>30/09/82<br>17/11/77 |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>   |  |  |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC  |  |  |
| Int. Cl. 4   | A 61 L 27/00; A 61 K 6/06  |  |
| <b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>   |  |  |
| Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>  |  |  |
| Klassifikationssystem  | Klassifikationssymbole   |  |
| Int. Cl. 4   | A 61 L   |  |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>   |  |  |
| <b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>  |  |  |
| Art*   | Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>   | Betr. Anspruch Nr. 13  |
| A  | FR, A, 2223325 (RESEARCH CORP.) 25. Oktober 1974, siehe Ansprüche 1,4,13,14; Seiten 7-8 in der Anmeldung erwähnt   | 1-5  |
| A  | EP, A, 0022724 (ANVAR) 21. Januar 1981<br>siehe Ansprüche 1,10   | 1  |
| A  | FR, A, 2460710 (F. BASSET) 30. Januar 1981<br>siehe Seite 6, Zeilen 7-8; Ansprüche 1-4,8   | 1  |
| A  | CH, A, 643732 (H. SCHEICHER) 29. Juni 1984   | 2-4  |
| A  | FR, A, 2350826 (BATTELLE) 9. Dezember 1977   | 2-4  |
| A  | Chemical Abstracts, Band 83, Nr. 21, 24. November 1975, (Columbus, Ohio, US), G. Blunden et al.: "Commercial collection and utilization of maerl", siehe Seite 428, Zusammenfassung 177172x, & Econ. Bot. 1975, 29(2), 140-5 |  |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |  |  |
| <b>IV. BESCHEINIGUNG</b>   |  |  |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  |  | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts   |
| 6. März 1987   |  | - 3 März 1987  |
| Internationale Recherchenbehörde   |  | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten   |
| Europäisches Patentamt   |  | M. VAN MOL  |

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/03/87

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| FR-A- 2223325                                    | 25/10/74                   | DE-A,B,C 2416087               | 07/11/74                   |
|  |                            | US-A- 3929971                  | 30/12/75                   |
|  |                            | GB-A- 1455360                  | 10/11/76                   |
|  |                            | CA-A- 1004026                  | 25/01/77                   |
|  |                            | JP-A- 50052122                 | 09/05/75                   |
| EP-A- 0022724                                    | 21/01/81                   | FR-A,B 2460657                 | 30/01/81                   |
|  |                            | JP-A- 56018866                 | 23/02/81                   |
|  |                            | AU-A- 6038780                  | 15/01/81                   |
|  |                            | US-A- 4356572                  | 02/11/82                   |
|  |                            | CA-A- 1152254                  | 23/08/83                   |
|  |                            | AU-B- 537284                   | 14/06/84                   |
|  |                            | AT-B- E11489                   | 15/02/85                   |
| FR-A- 2460710                                    | 30/01/81                   | Keine                          |                            |
| CH-A- 643732                                     | 29/06/84                   | Keine                          |                            |
| FR-A- 2350826                                    | 09/12/77                   | NL-A- 7704659                  | 15/11/77                   |
|  |                            | DE-A,B 2620891                 | 17/11/77                   |
|  |                            | AT-B- 352867                   | 10/10/79                   |
|  |                            | GB-A- 1562758                  | 19/03/80                   |
|  |                            | US-A- 4192021                  | 11/03/80                   |
|  |                            | CH-A- 632158                   | 30/09/82                   |
|  |                            | DE-A,B 2620890                 | 17/11/77                   |